

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)



EP 0 878 469 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
18.11.1998 Patentblatt 1998/47

(51) Int Cl.⁶: C07D 251/24, C07D 215/22,
C07D 405/14, A61K 7/42,
A61K 31/53

(21) Anmeldenummer: 98810412.1

(22) Anmeldetag: 07.05.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

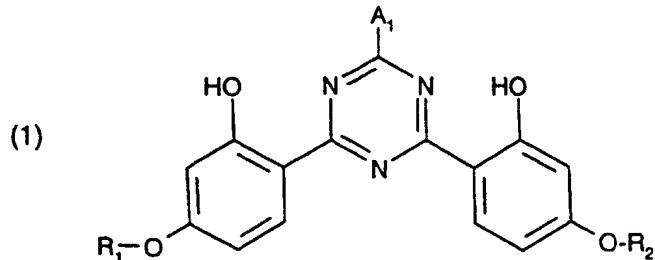
(30) Priorität: 16.05.1997 EP 97810304

(71) Anmelder: Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.
4057 Basel (CH)

(72) Erfinder:
• Haase, Jürg
4126 Bettingen (CH)
• Luther, Helmut
79639 Grenzach-Wyhlen (DE)

(54) Resorcinyl-Triazine

(57) Beschrieben werden Resorcinyl-Triazine der Formel



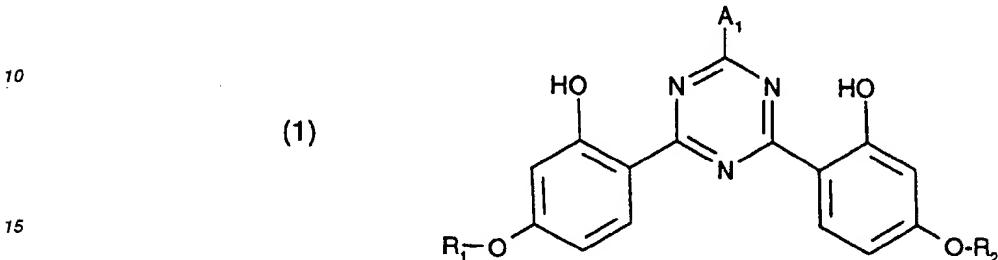
Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere als Sonnenschutzmittel in kosmetischen, pharmazeutischen und veterinärmedizinischen Präparaten.

EP 0 878 469 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Resorcinyl-Triazine, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie die Verwendung von ausgewählten Resorcinyl-Triazinen für kosmetische Mittel.

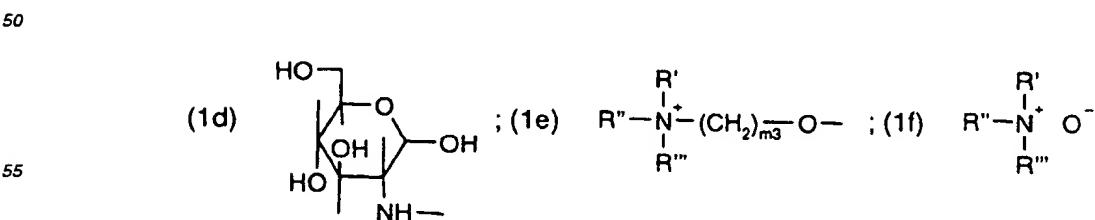
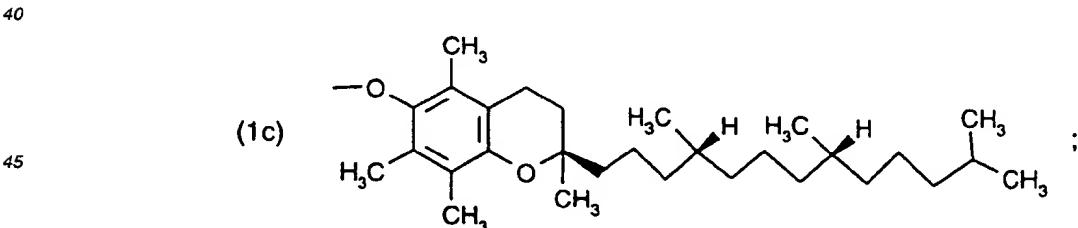
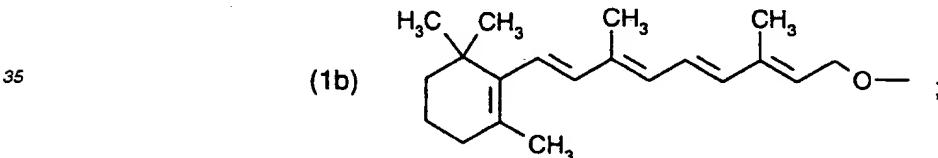
5 Die neuen Resorcinyl-Triazine entsprechen der Formel

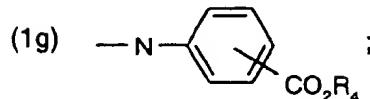


20 worin
R₁ und R₂, unabhängig voneinander, einen Rest der Formel (1a)



30 R₃ Hydroxy; nicht substituiertes oder durch ein oder mehrere OH-Gruppen substituiertes C₁-C₅-Alkyl; C₁-C₅-Alkoxy; Amino; Mono- oder Di-C₁-C₅-Alkylamino; M; einen Rest der Formel





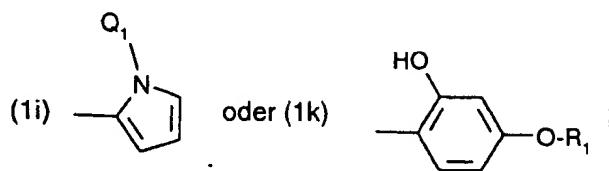
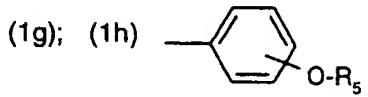
worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander nicht substituiertes oder durch ein oder mehrere OH-Gruppen substituiertes C₁-C₁₄-Alkyl;

R₄ Wasserstoff; M; C₁-C₅-Alkyl; oder einen Rest der Formel -(CH₂)_{m2}-O-T₁;

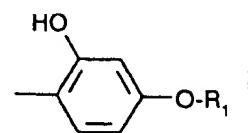
10

A₁ einen Rest der Formel

15



oder (1k)



20

R₅ Wasserstoff; C₁-C₁₀-Alkyl, oder einen Rest der Formel -CH₂-CH(-OH)-CH₂-O-T₁;

R₆ Wasserstoff; oder Methyl;

25 T₁ Wasserstoff; oder C₁-C₈-Alkyl;

Q₁ C₁-C₁₈-Alkyl;

M ein Metallkation;

m₁ 1 bis 3; und

m₂ 1 bis 4;

30 m₃ 2 bis 14; und

n₁ 1-16;

bedeuten.

35 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, bzw. C₁-C₁₈-Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl oder tert. Amyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl oder Octadecyl.

35 C₁-C₅-Alkoxy sind geradkettige oder verzweigte Reste wie z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sek. Butoxy, tert. Butoxy, Amyloxy, Isoamyoxy oder tert. Amyloxy.

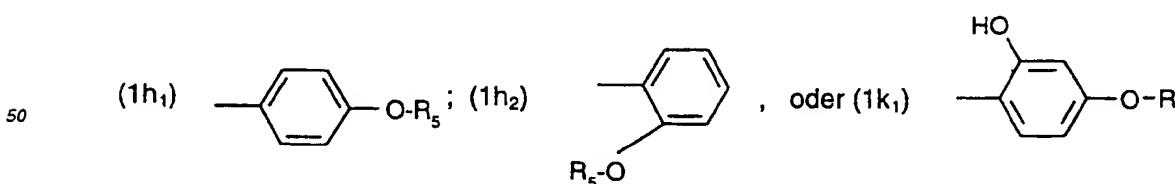
40 Beispiele für Mono- oder Di-C₁-C₅-Alkylamino sind Methylamino, Ethylamino, Propylamino, n-Butylamino, sek. Butylamino, tert. Butylamino, Pentylamino, Dimethylamino, Diethylamino; Dipropylamino; Dibutylamino oder Methyl-Ethylamino.

Beispiele für Metallkationen sind das Lithium-, Kalium-, Natrium-, Calcium-, Magnesium-, Kupfer-, oder Zinkion.

Bevorzugt sind Resorcinyl-Verbindungen der Formel (1), worin

A₁ einen Rest der Formel

45



55

worin

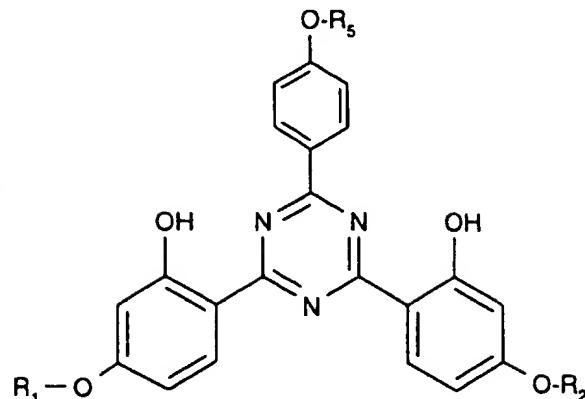
R₁ und R₄ die in den Formeln (1h) und (1k) angegebene angegebene Bedeutungen haben.

Wichtige erfindungsgemäße Resorcinyl-Verbindungen entsprechen der Formel

5

(2)

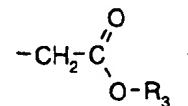
10



15

worin R_1 und R_2 , unabhängig voneinander einen Rest der Formel

20



25

R_3 Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl; und
 R_5 C_1 - C_{10} -Alkyl;

30

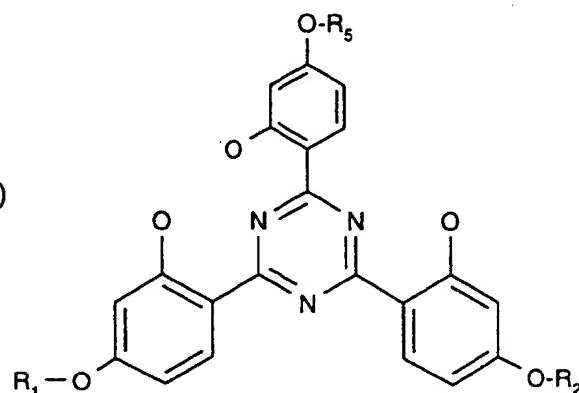
bedeuten.
 Weitere wichtige Resorcinyl-Triazinverbindungen entsprechen der Formel

35

(3)

40

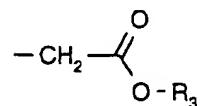
45



50

worin
 R_1 , R_2 und R_5 unabhängig voneinander einen Rest der Formel

55



und

R₃ Wasserstoff; oder C₁-C₅-Alkyl; bedeuten.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel (3) bevorzugt, worin R₁, R₂ und R₅ die gleiche Bedeutung haben. Beispiele für erfindungsgemäss Triazinderivate sind in Tabelle 1 aufgeführt:

5

Tabelle 1:

10			
15			
20	R_a	R_b	
25	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
30	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
35	CH ₃	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOC}_4\text{H}_9$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOC}_4\text{H}_9$
40	C ₂ H ₅	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOC}_4\text{H}_9$	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOC}_4\text{H}_9$
45	CH ₃	-OH	-OH
50	C ₂ H ₅	-OH	-OH
	-OH	-OH	-OH
	CH ₃	-OM M= Alkali, Erdalkali, Cu, Zn, Mg	-OM M= Alkali, Erdalkali, Cu, Zn, Mg
	C ₂ H ₅	-OM M= Alkali, Erdalkali, Cu, Zn, Mg	-OM M= Alkali, Erdalkali, Cu, Zn, Mg

55

Tabelle 1 (Fortsetzung)

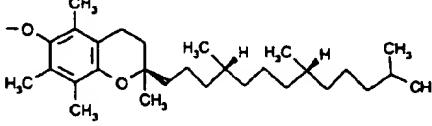
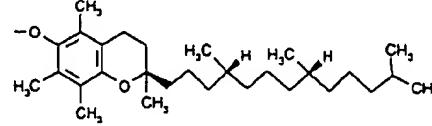
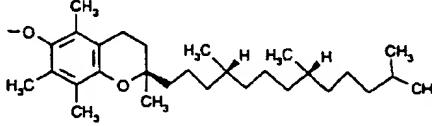
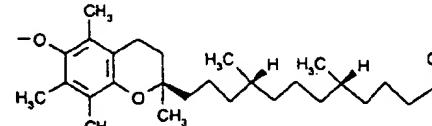
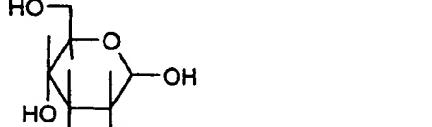
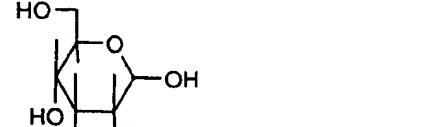
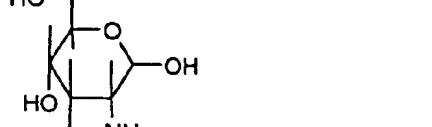
<u>R_a</u>	<u>R_b</u>	<u>R_c</u>
5 CH ₃	O ⁺ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃	O ⁺ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃
10 C ₂ H ₅	O ⁺ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃	O ⁺ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃
15 CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad n=2-14 $	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad n=2-14 $
20 C ₂ H ₅	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad n=2-14 $	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad n=2-14 $
25 CH ₃		
30 C ₂ H ₅		
35 CH ₃		
40 C ₂ H ₅		

45

50

55

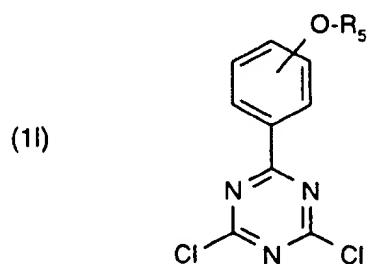
Tabelle 1 (Fortsetzung)

R ₄	R ₅	R ₆
5 CH ₃	10 	15 
15 C ₂ H ₅	20 	25 
20 CH ₃	25 	30 
25 C ₂ H ₅	30 	

35 Die neuen Resorcinyl-Triazine lassen sich auf verschiedene Art und Weise herstellen. Beispielsweise lassen sich die Verbindungen der Formel (1), wenn A₁ einen Rest der Formel (1h) und R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung haben, in einer dreistufigen Reaktion, ausgehend von Cyanurchlorid, herstellen. Man setzt dabei die entsprechende Phenylmagnesiumbromidverbindung in einer Grignardreaktion mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbindung der Formel

40

45



50

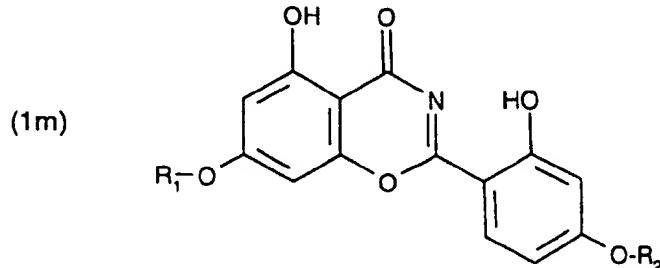
um. Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenstufe sind bekannt und z.B. in der EP-A-0,577,559 beschrieben. Anschliessend werden die beiden Resorcingruppen in allgemein bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, eingeführt. In der dritten Stufe erfolgt die Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R₁ und R₂, durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern. Ausführliche Angaben dazu können den Herstellungsbeispielen entnommen werden.

Die Dichlortriazin-Zwischenstufe der Formel (11) ist auch ohne Einsatz von Grignard-Reagenzien durch Ring-

schlussreaktion zugänglich. Dazu wird das entsprechend substituierte Benzonitril mit Dicyandiamid zum 6-Aryl-1,3,5-triazin-2,4-dion umgesetzt, welches mit Thionylchlorid in das Chlorlderivat der Formel (11) übergeführt wird. Alternativ dazu ist die Verbindung der Formel (11) auch durch Reaktion der entsprechend substituierten N,N-Dimethylcarbonsäureamide mit Phosphoroxychlorid und N-Cyan-chlorformamidin zugänglich. Diese Reaktionen sind bereits 5 bekannt und z.B. in Dyes and Pigments 7, 419-443 (1986) beschrieben.

Verbindungen der Formel (1), worin A₁ einen Rest der Formel (1h) bedeutet, lassen sich weiterhin durch Umsetzung von phenylsubstituierten Benzoxazin-4-onen der Formel

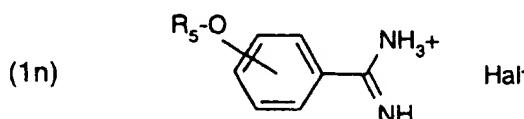
10



15

20 mit Benzamidinverbindungen der Formel

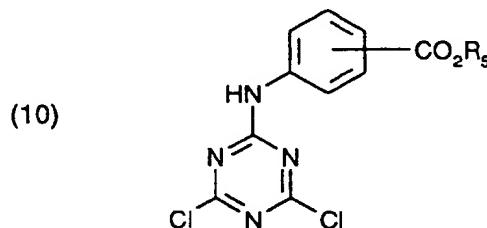
25



erhalten, wobei R₁, R₂ und R₅ die in Formel (1) angegebene Bedeutung haben. Die Herstellung solcher Benzoxazinon-30 Zwischenstufen und die Umsetzung mit Amidinen sind in Helv.Chim.Acta 55, 1566-1595 (1972) beschrieben.

Bedeutet in Formel (1) A₁ einen Rest der Formel (1g) und haben R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung, lassen sich die erfindungsgemässen Resorcinal-Triazine z.B. in einer dreistufigen Reaktion, ausgehend von Cyanurchlorid, herstellen. Man setzt dabei den entsprechenden Aminobenzoësäureester mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbindung 35 der Formel

35



45

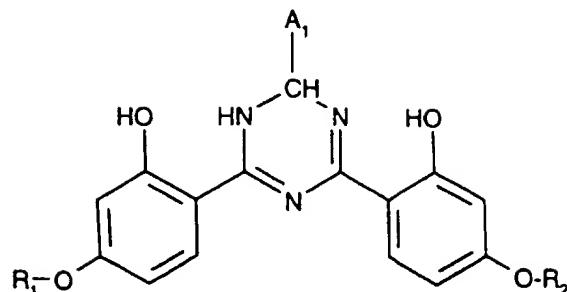
um. Anschliessend werden die beiden Resorcinalgruppen in allgemein bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcinal in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, eingeführt. Diese Reaktionen sind beispielsweise in der EP-A-165,608 beschrieben. Schliesslich erfolgt die Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R₁ und R₂, durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern. Detaillierte Angaben dazu können den Synthesebeispielen entnommen werden.

Weiterhin können die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (1) durch Dehydrierung einer Dihydrotriazinverbindung der Formel

55

5

(1p)



10

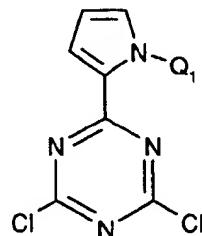
hergestellt werden. R₁, R₂ und A₁ haben dabei die in Formel (1) angegebene Bedeutung.

15 Als Dehydrierungsmittel wird in der Regel Chloranil eingesetzt. Die Dehydrierung von Di-hydrotriazinverbindungen zu 1,3,5-Triazinen mit Hilfe von Chloranil ist z.B. aus der Khim. Geteritsikl. Soedin. (2), S. 350-353 (1969) bekannt.

20 Verbindungen der Formel (1), worin A₁ einen Rest der Formel (11) und R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung haben, lassen sich z.B. in einer dreistufigen Reaktion, ausgehend von Cyanurchlorid, herstellen. Dabei setzt man das entsprechende N-Alkyl-Pyrrol mit Cyanurchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion selektiv zur Dichlortriazinverbindung der Formel

25

(1q)



30

um. Q₁ hat dabei die in Formel (1) angegebene Bedeutung.

35 Anschliessend werden die beiden Resorcingruppen in allgemein bekannter Weise durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, eingeführt. Diese Reaktionen sind z.B. in der EP-A-165,608 beschrieben. Die Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen erfolgt durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern. Detaillierte Angaben dazu können den Synthesebeispielen entnommen werden.

40 Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (1) eignen sich insbesondere als UV-Filter, d.h. zum Schützen von ultraviolet empfindlichen organischen Materialien, insbesondere der Haut und Haare von Menschen und Tieren vor der schädigenden Einwirkung von UV-Strahlung. Diese Verbindungen eignen sich daher als Lichtschutzmittel in kosmetischen, pharmazeutischen und veterinärmedizinischen Präparaten. Diese Verbindungen können sowohl gelöst als auch im mikronisierten Zustand verwendet werden.

45 Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein kosmetisches Präparat, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (1), sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Für die kosmetische Verwendung haben die erfindungsgemässen Lichtschutzmittel gewöhnlich eine mittlere Partikelgrösse im Bereich von 0,02 bis 2, vorzugsweise 0,05 bis 1,5, und ganz besonders von 0,1 bis 1,0 μ . Die unlöslichen erfindungsgemässen UV-Absorber können durch übliche Methoden, z.B. Mahlen mit einer Düsen-, Kugel-, Vibrations- oder Hammermühle auf die gewünschte Partikelgrösse gebracht werden. Vorzugsweise wird das Mahlen in Anwesenheit von 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf den UV-Absorber, einer Mahlhilfe wie z.B. eines alkylierten Vinylpyrrolidon-Polymers, eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers, eines Acylglutamates oder insbesondere eines Phospholipids durchgeführt.

55 Das kosmetische Präparat kann neben dem erfindungsgemässen UV-Absorber auch noch einen oder mehrere weitere UV-Schutzstoffe der folgenden Substanzklassen enthalten:

1. p-Aminobenzoësäurederivate, wie z.B. 4-Dimethylaminobenzoësäure-2-ethylhexylester;
2. Salicylsäurederivate, wie z.B. Salicylsäure-2-ethylhexylester;

3. Benzophenonderivate, wie z.B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon und sein 5-sulfonsäurederivat;
4. Dibenzoylmethanderivate, wie z.B. 1 -(4-tert.-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
5. Diphenylacrylate, wie z.B. 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl acrylat und 3-(Benzofuranyl)-2-cyanoacrylat;
6. 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und -ester;
- 5 7. Benzofuranderivate, insbesondere 2-(p-Aminophenyl)benzofuranderivate, beschrieben in der EP-A-582,189, US-A-5,338,539, US-A-5,518,713 und der EP-A-613,893;
8. polymere UV-Absorber wie z.B. die in der EP-A-709,080 beschriebenen Benzylidenmalonatderivate;
9. Zimtsäurederivate, wie z.B. die in der US-A-5,601,811 und WO 97/00851 offenbarten 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester bzw. Isoamylester oder Zimtsäurederivate;
10. Campherderivate, wie z.B. 3-(4'-Methyl)benzyliden-bornan-2-on, 3-Benzyliden-bornan-2-on, N-[2(und 4)-2-Oxyborn-3-yliden-methyl]-benzyl]acrylamid-Polymer, 3-(4'-Trimethylammonium)-benzyliden-bornan-2-on methylsulfat, 3,3'-(1,4-Phenylendimethin)-bis(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo-[2.2.1]heptan-1-methansulphonsäure) und Salze, 3-(4'-Sulfo)-benzyliden-bornan-2-on und Salze;
- 15 11. Trianilino-s-Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Trianilin-(p-carbo-2'-ethyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin sowie die in der US-A-5,332,568, EP-A-517,104, EP-A-507,691, WO 93/17002 und EP-A-570,838 offenbarten UV-Absorber;
12. 2-Hydroxyphenyl-Benzotriazol-Derivate;
13. 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze;
14. Menthyl-o-aminobenzoat.
15. TiO_2 (unterschiedlich umhüllt), ZnO und Mica.

20 Auch die in "Sunscreens", Eds. N.J. Lowe, N.A. Shaath, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel oder in Cosmetics & Toiletries (107), 50ff (1992) beschriebenen UV-Absorber können als zusätzliche UV-Schutzstoffe in der erfindungsgemässen Formulierung verwendet werden.

25 Weiterhin kann das erfindungsgemäss kosmetische Präparat auch zusammen mit bekannten Antioxidantien, wie z.B. Vitamin E, Carotinoiden oder HALS (= "Hindered Amine Light Stabilizers")-Verbindungen eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäss kosmetische Präparat enthält 0,1 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, eines UV-Absorbers oder eines Gemisches aus UV-Absorbern und einen kosmetisch verträglichen Hilfsstoff.

30 Die Herstellung des kosmetischen Präparats kann durch physikalisches Mischen des oder der UV-Absorber mit dem Hilfsstoff durch gewöhnliche Methoden, wie z.B. durch einfaches Zusammenrühren der Einzelkomponenten erfolgen.

Das erfindungsgemäss kosmetische Präparat kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als Öl-in-Alkohol-Lotion, als vesikulare Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

35 Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

40 Für das erfindungsgemäss kosmetische Präparat kann jeder konventionell einsetzbare Emulgator verwendet werden, wie z.B. einer oder mehrere ethoxylierte Ester von natürlichen Derivaten, wie z.B. polyethoxylierte Ester von hydrogeniertem Castor-Öl; oder ein Silikonöl-Emulgator wie z.B. Silikonpolyol; eine gegebenenfalls ethoxylierte Fettsäureseife; ein ethoxylierter Fettalkohol; ein gegebenenfalls ethoxylierter Sorbitanester; eine ethoxylierte Fettsäure; oder ein ethoxyliertes Glycerid.

45 Das kosmetische Präparat kann auch weitere Komponenten, wie z.B. Emollients, Emulsionsstabilisatoren, Haut-Feuchthaltemittel, Hautbräunungsbeschleuniger, Verdickungsmittel wie z.B. Xanthan, Feuchtigkeit-Retentionsmittel wie z.B. Glycerin, Konservierungsmittel, Duft- und Farbstoffe enthalten.

Das erfindungsgemäss kosmetische Präparat zeichnet sich durch exzellenten Schutz der menschlichen Haut gegen den schädigenden Einfluss von Sonnenlicht aus.

50 In den folgenden Beispielen beziehen sich die Prozentsätze auf das Gewicht. Die Mengen beziehen sich bei den eingesetzten Resorcinal-Triazinverbindungen auf die Reinsubstanz.

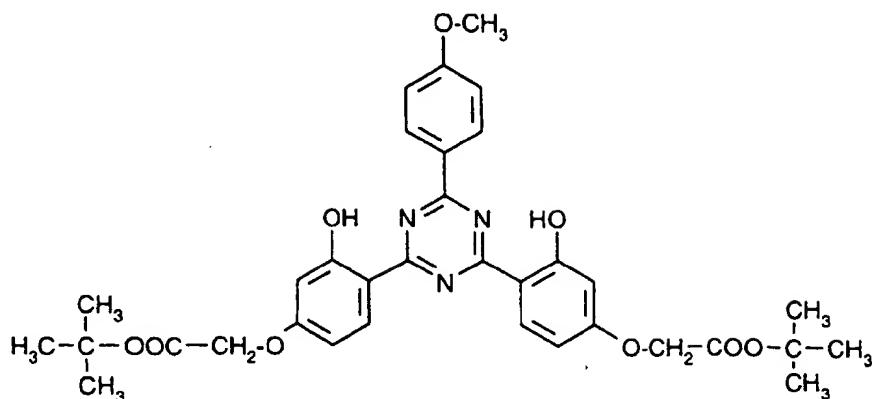
Herstellungsbeispiele der neuen Verbindungen:Beispiel 1:

5

10

(101)

15



20

In einem Reaktor werden 5,05 g 2,4-Bis-(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, 40 g Dimethylformamid (DMF) und 5,1 g Natriummethylat-Lösung (30%ig) vorgelegt und auf 95°C unter Vakuum aufgeheizt. Man destilliert etwa 10 g DMF-Methanol-Gemisch ab, hebt das Vakuum mit Stickstoff auf und lässt anschliessend eine Lösung von 3,96 g t-Butyl-chloracetat in 10 g DMF unter gutem Rühren zulaufen. Man röhrt während 12 Stunden das Reaktionsgemisch bei 90°C nach. Die Reaktionsmasse wird nun am Rotationsverdampfer eingeengt, der halbfeste Rückstand mit Aceton extrahiert. Die Rohproduktlösung in Aceton wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand 2x mit Toluol/Cyclohexan (17,5:12,5) Gemisch umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g gelbe Kristalle

Fp.: 88 bis 94°C

30

Beispiel 2:

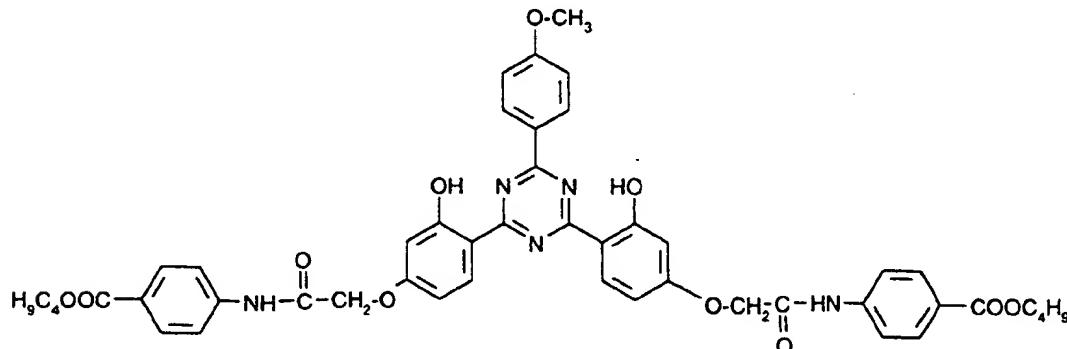
Entsprechend Beispiel 1 werden anstelle von t-Butylchloracetat 6,95g 4-Chloracetamido-n-butylbenzoat verwendet. Die Aufarbeitung erfolgt durch Extraktion des Rohproduktes mit Dioxan/Wasser und Methoxyethanol.

35 Man erhält die Verbindung der Formel (102)

40

45

50



Ausbeute: 5,5g gelbe Kristalle

Fp.: 280°C

55

Elementaranalyse:	C	N
berechnet	66,28 %	8,0 %
gefunden	66,2 %	8,0 %

5

UV-Spektrum (gemessen in DMF):	
$\lambda_{\text{max}1}$: 286 nm;	$\epsilon = 57\,800$
$\lambda_{\text{max}2}$: 338 nm;	$\epsilon = 49\,600$

Beispiel 3a:

22,3 g Trisresorcinyltriazin werden mit 16,8 g Chloressigsäuremethylester unter Verwendung von Natriummethylat (30%ig) als Base in DMF entsprechend Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Dioxan/Methoxyethanol (1:1-Gemisch) umkristallisiert.
 Ausbeute: 9 g Trisresorcinyl-monoglycolsäuremethylester.

Beispiel 3b: Hydrolyse zur Tricarbonsäure:

15

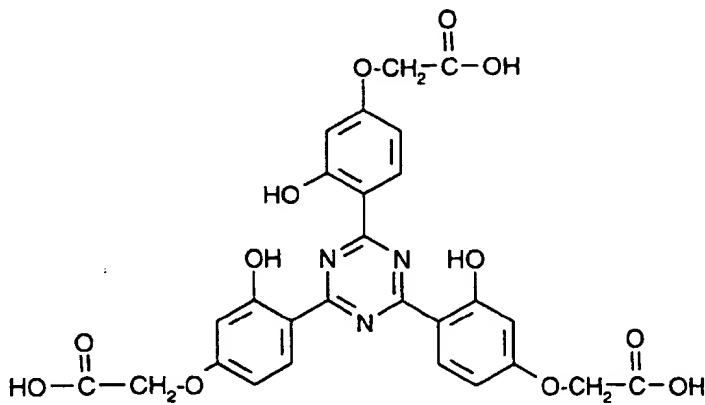
9 g des erhaltenen Methylesters werden in einem Gemisch, bestehend aus 150 ml NaOH 1N und 50 ml Dioxan während 6 Stunden am Rückfluss gerührt. Nach Abkühlung der Reaktionsmasse wird diese mit HCl auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt. Die Tricarbonsäure der Formel

20

25

(103)

30



35

scheidet sich langsam als Trihydrat aus der Lösung ab. Ausbeute: 3 g graues Pulver

40

Elementaranalyse:	C	N
berechnet	51,2 %	6,6 %
gefunden	50,5 %	6,3 %

45

UV-Spektrum (gemessen in DMF):	
$\lambda_{\text{max}1}$: 300 nm;	$\epsilon = 27\,700$
$\lambda_{\text{max}2}$: 348 nm;	$\epsilon = 44\,300$

50

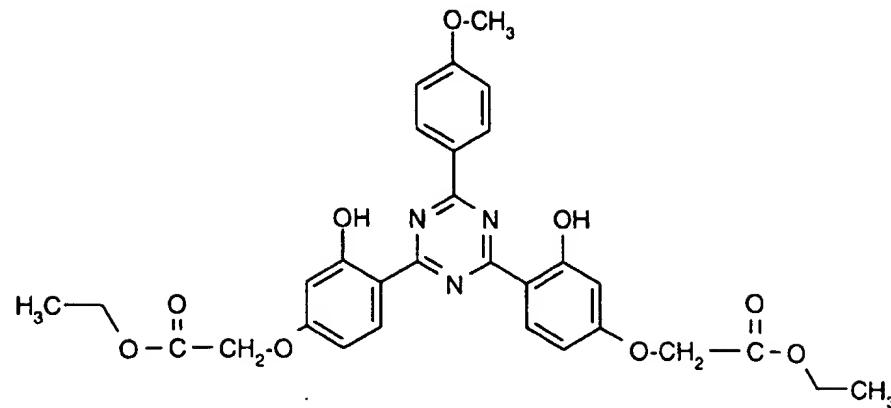
Beispiel 4a:

55

40,0 g 2,4-Bis(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin werden in 750 ml DMF gelöst, mit 21,8 g NaHCO₃ versetzt und unter verminderter Druck (420 mbar) auf 121°C unter Rühren erhitzt. Während ca. 3 Stunden destilliert man ca. 100 ml DMF/Wasser aus der Reaktionsmasse ab. Nach Abkühlen auf 20°C hebt man das Vakuum auf und tropft unter Rühren 33 g Chloressigsäureethylester, gelöst in 150 ml DMF langsam zu. Man röhrt während 12 Stunden bei Raumtemperatur aus und anschliessend erhitzt man die Reaktionsmasse auf 80°C. Die Suspension wird filtriert und nach Zusatz von 3 g Ameisensäure im Hochvakuum eingeengt. Den Eindampfrückstand extrahiert man mit Methyläthylketon. Man erhält 34 g der Verbindung der Formel

5

(104a)



10

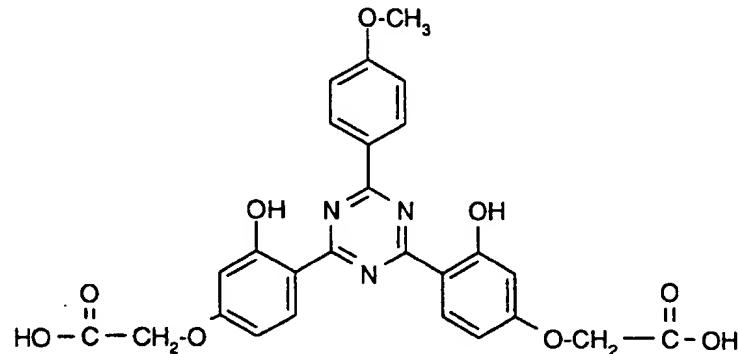
15

Beispiel 4b: Hydrolyse der Verbindung der Formel (104a)

20 22,5 g der Verbindung der Formel (104a) werden in 50 ml Wasser und 50 ml 2N NaOH während 10 Stunden bei 95°C gerührt. Die orangefarbene Lösung kühlte man auf 20°C ab und versetzte diese mit 100 ml 1N HCl. Die freie Säure fällt aus. Der Filterrückstand wird im Vakuum getrocknet. Man erhält ca. 20 g der Verbindung der Formel

25

(104b)



30

35

Beispiel 4c:

40

Die Verbindung der Formel (104b) wird in Methoxyethanol gelöst und mit 2 Äquivalenten Triethanolamin versetzt. Nach Eindampfen der Lösung erhält man die Verbindung der Formel

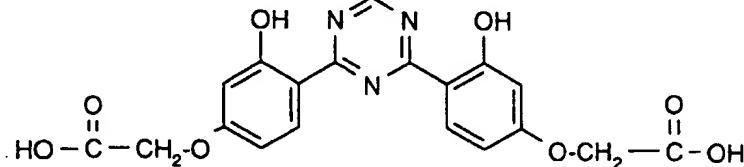
45

(104c)

2 x N(CH₂CH₂OH)₃

50

55



Spektrale Daten der Verbindung der Formel (104c):

UV-Spektrum in Wasser:	$\lambda_{\text{max}1} = 340 \text{ nm};$	$\epsilon = 34268$
	$\lambda_{\text{max}2} = 325 \text{ NM};$	$\epsilon = 36973$

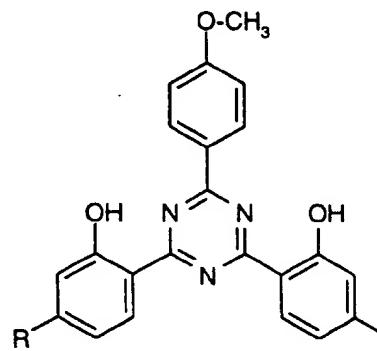
5

Beispiel 4d:

11,5 g der Verbindung der Formel (104a) werden in 50 ml N,N-Dimethylaminopropylamin suspendiert, mit Natriummethylat versetzt und während 16 Stunden unter N_2 -Strom bei 130°C gerührt. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmasse erhält man die Verbindung der Formel

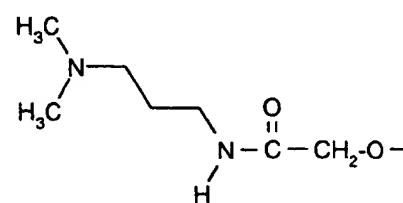
15

(104d)



20

R =



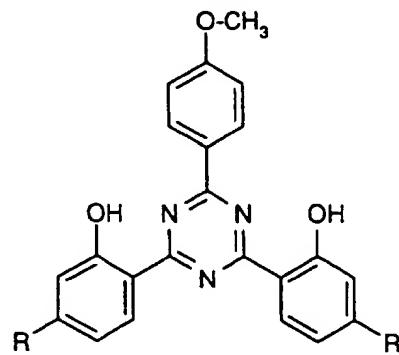
25

Beispiel 4e:

30 6 g der Verbindung der Formel (104d) werden in 50 ml Dioxan mit Chloracetamid während 12 Stunden bei 75°C gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionsmasse und Extraktion des Rohproduktes mit Aceton erhält man 7,1 g der Verbindung der Formel

35

(104e)

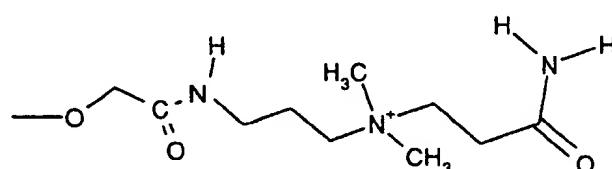


40

45

50

R =



55

Cl⁻

5

Spektrale Daten:		
UV-Spektrum in Ethanol:	$\lambda_{\text{max}1}$ 339 nm; $\lambda_{\text{max}2}$ 320 nm;	$\epsilon = 36803$ $\epsilon = 32104$

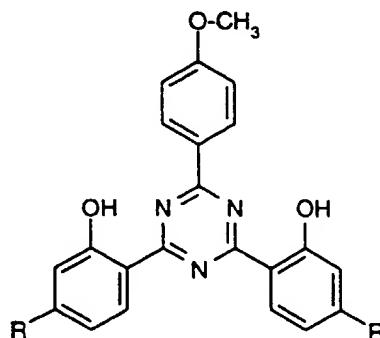
Beispiel 4f:

6g der Verbindung der Formel (104d) werden in 50 ml Dioxan mit 2,64 g Dimethylsulfat bei 75°C umgesetzt. Nach 10 Eindampfen der Reaktionsmasse und Extraktion des Rohproduktes mit Aceton erhält man 7,2 g der Verbindung der Formel

15

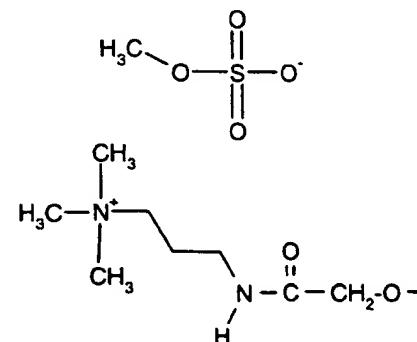
(104f)

20



25

R =



30

Spektrale Daten:		
UV-Spektrum in Wasser:	$\lambda_{\text{max}1}$ 328 nm; $\lambda_{\text{max}2}$ 306 nm;	$\epsilon = 31763$ $\epsilon = 30836$

35

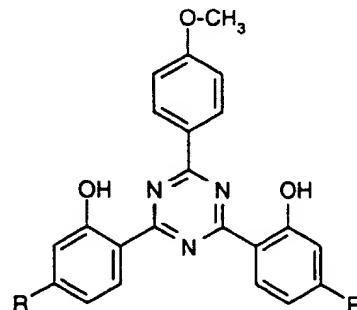
Beispiel 5:

Entsprechend Beispiel 4a werden 40,4 g 2,4-Bis(2,4-dihydroxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin mit 137 g D,L- α -Tocopherol-Chloracetat (hergestellt als Tocopherol und Acetylchlorid in Pyridin/Aceton) umgesetzt. Nach 40 Aufarbeitung der Reaktionsmasse durch Kristallisation aus Methylethylketon erhält man 84 g der Verbindung der Formel

45

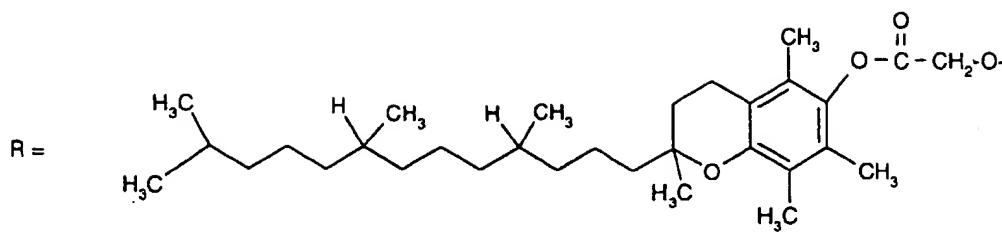
(105)

50



55

5



10

15

Spektrale Daten		
UV-Spektrum in Dioxan: λ_{max1} 336 nm; λ_{max2} 306 nm;	$\epsilon = 45999$	$\epsilon = 43748$

isoliert.

20 Applikationsbeispiel:Beispiel 6: Herstellung einer Sonnenschutzlotions (W/O)

25

A	Caprylic/Capric Triglycerid	6,0 %
	Octyldodecanol	4,0 %
	Cetearylisononanoat	3,0 %
30	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearat	3,0 %
	Glyceryloleat	1,0 %
	Cera Alba	2,0 %
35	B	
	C ₁₂₋₁₅ -Alkylbenzoat	4,0 %
	Octylmethoxycinnamat	4,5 %
	Verbindung der Formel (105)	0,5 %

40

C	Wasser	58,5 %
	86%iges Glycerin	5,0 %
	Konservierungsmittel	0,5 %

45

D	mikronisiertes 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazole-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol (50%ige Suspension in Wasser)	8,0 %
---	--	-------

50

Die Komponenten des Teils A werden auf 75-80°C erwärmt und der bei 80°C vorgemischte Teil B unter Röhren zugegeben. Die Komponenten des Teils C werden auf ca. 80-90°C erwärmt und unter starkem Röhren in Teil A + B einhomogenisiert. Unter langsamem Röhren lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und röhrt den Teil D homogen ein.

Die Sonnenschutzlotions zeigt einen wirkungsvollen kosmetischen Lichtschutz.

55

Beispiel 7: Herstellung einer Sonnenschutzlotions (O/W)

5	A	Polyglyceryl-3 Methylglucose-distearat	2,0 %
		Decyloleat	5,7 %
		Isopropylpalmitat	5,0 %
10		Caprylic/Capric Triglyceride	1,5 %
		Octylmethoxycinnamat	6,0 %

15	B	Wasser	68,9 %
		Verbindung der Formel (104c)	5,5 %
		86%iges Glycerin	3,5 %
		Konservierungsmittel	0,5 %

20	C	Carbomer	0,2 %
		Isopropylpalmitat	0,8 %

25	D	Natriumhydroxid 10 %ig	0,4 %
----	---	------------------------	-------

Die Komponenten der Teile A und B werden jeweils auf ca. 80°C erhitzt und vorsichtig zusammengerührt. Dann werden die Komponenten des Teils C zugegeben und homogenisiert. Nach Herunterkühlen wird Teil D unter Rühren zugegeben.

Die Sonnenschutzlotions zeigt einen wirkungsvollen kosmetischen Lichtschutz.

Beispiel 8: Herstellung eines Haar-Konditionierers mit UV-Schutz (Schaum)

35	A	Wasser	83,3 %
		Nonoxynol 9	0,3 %
		Oleth 20	0,5 %
40		PVPNA Copolymer	4,0 %
		Verbindung der Formel (104f)	5,0 %
		Polyquaternium-11	5,0 %

45	B	Laurylacetat	0,5 %
		Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearat	1,0 %

50	C	Konservierungsmittel	0,5 %
----	---	----------------------	-------

Die Komponenten der Teile A und B werden bei ca. 50°C gemischt und nach Abkühlen wird Teil C und Parfümöl nach Bedarf zugegeben. Die Mischung wird in einen Aerosolbehälter abgefüllt und mit Treibgas versetzt.

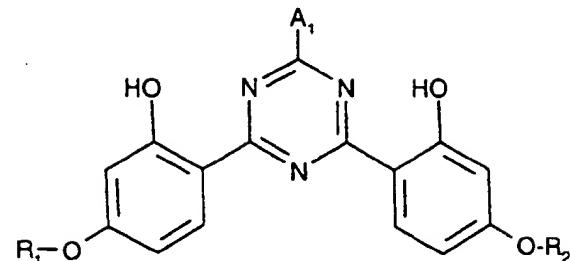
Patentansprüche

1. Resorcinyl-Triazine der Formel

5

10

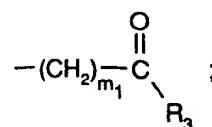
(1)



15

worin R₁ und R₂, unabhängig voneinander, einen Rest der Formel (1a)

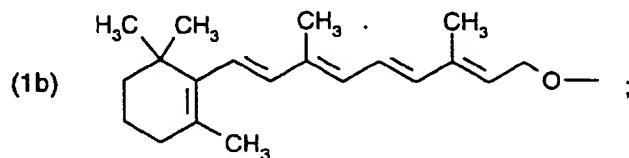
20



25

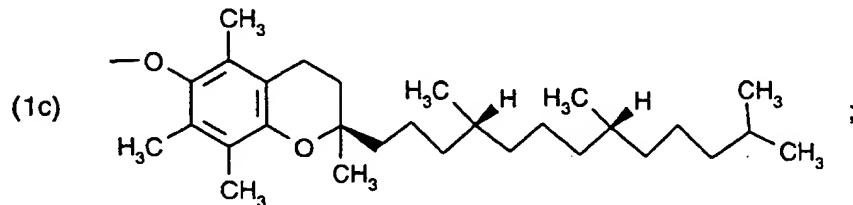
R₃ Hydroxy; nicht substituiertes oder durch ein oder mehrere OH-Gruppen substituiertes C₁-C₅-Alkyl; C₁-C₅-Alkoxy; Amino; Mono- oder Di-C₁-C₅-Alkylamino; M; einen Rest der Formel

30



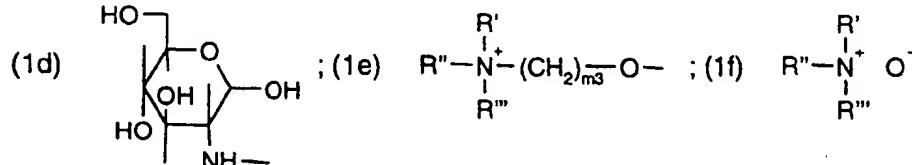
35

40

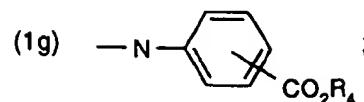


45

50



55



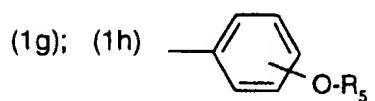
5

worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander nicht substituiertes oder durch ein oder mehrere OH-Gruppen substituiertes C₁-C₁₄-Alkyl;

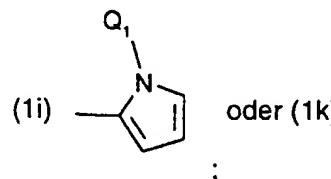
10 R₅ Wasserstoff; M; C₁-C₅-Alkyl; oder einen Rest der Formel -(CH₂)_{m2}-O-T₁;

A₁ einen Rest der Formel

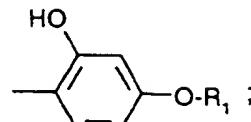
15



20

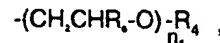


oder (1k)



25

R₅ Wasserstoff; C₁-C₁₀-Alkyl,



oder einen Rest der Formel -CH₂-CH(-OH)-CH₂-O-T₁;

R₆ Wasserstoff; oder Methyl;

T₁ Wasserstoff; oder C₁-C₈-Alkyl;

Q₁ C₁-C₁₈-Alkyl;

M ein Metallkation;

m₁ 1 bis 3; und

m₂ 1 bis 4;

m₃ 2 bis 14; und

n₁ 1-16;

bedeuten.

40 2. Resorcinyl-Triazine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A₁ einen Rest der Formel

50



worin

R₁ und R₅ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutungen haben.

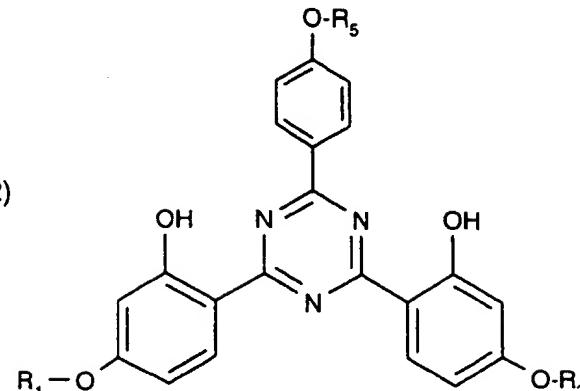
3. Resorcinyl-Triazine nach Anspruch 1 oder 2 der Formel

55

5

(2)

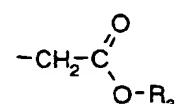
10



15

worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander einen Rest der Formel

20



25

R_3 Wasserstoff; oder C_1 - C_5 -Alkyl; und
 R_5 C_1 - C_{10} -Alkyl;

bedeuten.

30

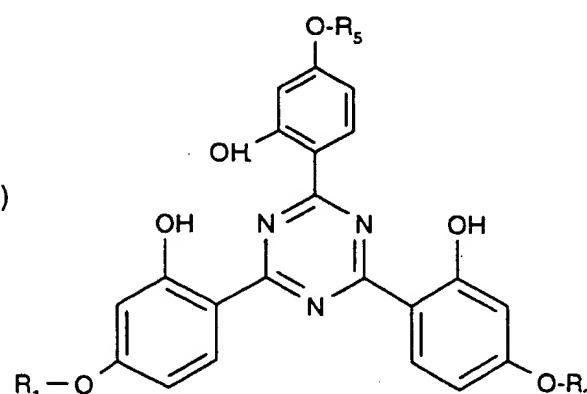
4. Resorcinyl-Triazine nach Anspruch 1 oder 2 der Formel

35

(3)

40

45

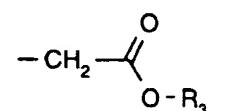


worin

R_1 , R_2 und R_5 unabhängig voneinander einen Rest der Formel

50

55



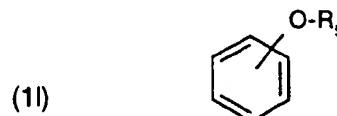
und

R₃ Wasserstoff; oder C₁-C₅-Alkyl; bedeuten.

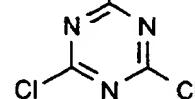
5. Resorcinyl-Triazine nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R₁, R₂ und R₅ die gleiche Bedeutung haben.

5 6. Verfahren zur Herstellung der Resorcinyl-Triazine der Formel (1), worin A₁ einen Rest der Formel (1a) und R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung haben, durch Umsetzung der entsprechenden Phenylmagnesiumbromidverbindung in einer Grignardreaktion mit Cyanurchlorid zur Dichlortriazinverbindung der Formel

10



15



20 Einführung der Resorcingruppen durch Friedel-Crafts-Acylierung von Resorcin in Gegenwart einer Lewis-Säure, insbesondere Aluminiumchlorid, und Veretherung der freien, p-ständigen Hydroxylgruppen, je nach Bedeutung der Reste R₁ und R₂, durch Alkylierung bzw. säurekatalysierte Addition von Glycidylethern.

25 7. Verwendung der Resorcinyl-Triazine der Formel (1) zum Schützen von menschlichen und tierischen Haaren und der Haut vor der schädigenden Einwirkung von UV-Strahlung.

8. Kosmetisches Präparat, enthaltend mindestens eine oder mehrere Verbindungen der Formel (1) nach Anspruch 1 mit kosmetisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoffen.

30 9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es weitere UV-Schutzstoffe enthält.

10. Präparat nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als weitere UV-Schutzstoffe Triazine, Oxanilide, Triazole, Vinylgruppen enthaltende Amide oder Zimtsäureamide enthält.

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 81 0412

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	EP 0 531 258 A (CIBA GEIGY AG) 10. März 1993 * Seite 9; Beispiele 6,12 *	1	C07D251/24 C07D215/22 C07D405/14 A61K7/42 A61K31/53
X	GB 1 061 521 A (CIBA LTD.) 15. März 1967 * Beispiel 12 *	1,7	
X	CH 484 695 A (CIBA A.G.) 31. Januar 1970 * Beispiel 29 *	1,7	
Y	WO 94 18278 A (CIBA GEIGY AG; STEVENSON TYLER A (US); HOLT MARK S (US); RAVICHAND) 18. August 1994 * Anspruch 3; Beispiel A *	1,8	
Y	WO 97 03643 A (CIBA SC HOLDING A.G. ; LUTHER H. (DE); STEHLEIN A. (FR); MINKLEI M. (DE)) 6. Februar 1997 * Beispiele 20-24, 27 *	1,8	
Y	US 3 444 164 A (LUETHI CHRISTIAN ET AL) 13. Mai 1969 * Anspruch 1; Beispiel 6 *	1,8	
Y,D	EP 0 165 608 A (CIBA GEIGY AG) 27. Dezember 1985 * Beispiele 113, 118, 214 *	1,8	C07D A61K G03C
A	FR 2 698 870 A (CIBA-GEIGY A.G.) 10. Juni 1994 * Zusammenfassung *	1,7	
A	EP 0 743 309 A (CIBA GEIGY AG) 20. November 1996 * Ansprüche 1,6,7 *	1,7	
		-/-	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
BERLIN	4. September 1998	Frelon, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument U : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 81 0412

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	WO 95 22959 A (CIBA GEIGY AG ; DUEMLER WALTER (DE); FANKHAUSER PETER (CH); LUTHER) 31.August 1995 * Seite 7; Beispiele 14,15 * & GB 2 286 774 A	1,7	
A	FR 2 084 822 A (CIBA-GEIGY A.G.) 17.Dezember 1971 * Seite 20 - Seite 22; Tabelle I *	1,7	
A	US 4 826 978 A (MIGDAL CYRIL A ET AL) 2.Mai 1989 * Zusammenfassung *	1,7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
BERLIN	4.September 1998	Frelon, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Überbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			